Aus dem Hygienischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Professor Dr. W. Pfannenstiel)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die blutzuckersenkende Wirkung des Hersfelder Lullusbrunnens

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Helmuth Buhlan
Zahnarzt aus Leverkusen-Wiesdorf

Marburg 1935
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 24. Juni 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Professor Dr. W. Pfannenstiel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Angeregt durch die klinische Erfahrung einer guten Bekömmlichkeit des Karlsbader Mineralwassers bei Diabetikern, haben Geiger und Kropf[1]) die blutzuckersenkende Wirkung von Karlsbader Mühlbrunn an Kaninchen geprüft und eine deutliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels beobachtet. Arnoldi und Roubitschek[2]), die mit demselben Wasser bzw. dessen Salze Versuche vornahmen, machten die gleichen Feststellungen. Die Frage, ob Mineralwasserzufuhr den Blutzuckergehalt beeinflußt, wurde von anderen Autoren aufgegriffen, die verschiedene bekannte Mineralwässer auf ihre blutzuckerregulatorischen Wirkungen untersuchten. So hat Jusatz[3]) mit dem Mineralwasser „Staatl. Fachingen" an Kaninchen im Staub'schen[4]) Doppelbelastungsversuch einwandfrei eine deutliche Senkung der Hyperglykämie nach achttägigen Gaben von „Fachinger" Mineralwasser festgestellt. Lay[5]) erzielte dieselbe Wirkung mit dem jugoslawischen Mineralwasser „Radeiner" (Slatina Radenci).

Eine Erklärung für das auf den Blutzucker wirksame Prinzip eines Mineralwassers läßt sich noch nicht mit Sicherheit geben. Da Alkalizufuhr die Wirkung des körpereigenen Insulins fördert, bezw. eine gesteigerte Insulinausschüttung zur Folge hat, könnte die blutzuckersenkende Wirkung der Mineralwässer auf deren Alkaligehalt zurückzuführen sein. Nun haben aber Geiger und Kropf[1]) in ihren Versuchen den Karlsbader Mühlbrunn, der ja ausgesprochen alkalisch ist, durch *n/100 HCl* genau neutralisiert und gefunden, daß durch Zufuhr dieses neutralisierten Mineralwassers die alimentären Blutzuckerkurven ebenso herabgesetzt werden wie durch das natürliche Wasser. In anderen Versuchen verwendeten Geiger und Kropf an Stelle des Karlsbader Mühlbrunn eine Salzlösung, die die wichtigen Kationen: *Na, K, Ca, Mg* in demselben Mengenverhältnis enthielt wie das natürliche Mineralwasser, jedoch in Form der Chloride. Die mit dieser Lösung aus-

geführten Versuche zeigten eine dem Karlsbader Mühlbrunn ähnliche Wirkung. Daher wäre es naheliegend anzunehmen, daß die Blutzuckerregulation durch den Kationengehalt der Mineralwässer beeinflußt wird. Es müssen auf alle Fälle innige Beziehungen bestehen zwischen Mineral- bzw. Kationenstoffwechsel und Kohlehydrathaushalt. Dieselbe Ansicht vertritt Ronge[6]), der von einer Umstimmung durch „Transmineralisation" spricht. Auch Arnoldi[2]) und Veil[9]) führen die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel auf eine Veränderung im Mineralstoffwechsel zurück.

Eigene Versuche.

Eine dem Karlsbader Mühlbrunn ähnliche Zusammensetzung hat der Hersfelder Lullusbrunnen, der eine sulfatisch-alkalische Quelle ist (Tabelle 1). Er weist allerdings eine bedeutend schwächere Salzkonzentration als das Karlsbader Wasser auf. Es lag nahe, zu prüfen, ob der Lullusbrunnen auf die Blutzuckerregulation eine ähnlich gute Wirkung ausübt wie der Karlsbader Mühlbrunn. Da der Hersfelder Lullusbrunnen in seinem natürlichen Zustande, wie er in der Hauptsache zu therapeutischen Zwecken im Kurort Verwendung findet, nur geringe Spuren freier natürlicher Kohlensäure enthält, aber auch mit künstlicher Kohlensäure versetzt, in besonderen Fällen (z. B. bei Subazidität) therapeutisch angewandt wird (Ronge[6])), habe ich ferner festzustellen versucht, ob die Wirkung von Lullusbrunnen mit und ohne Kohlensäure die gleiche ist.

Unter normalen Verhältnissen ist der Blutzuckerspiegel bei Kaninchen großen Schwankungen unterworfen. Die Einhaltung einer gleichmäßigen Ernährungsweise hat daher besondere Bedeutung. Geiger und Kropf[1]) fanden, daß einseitige Kartoffelkost die Tiere für die Prüfung der alimentären hyperglykämischen Blutzuckerkurve im Staub'schen[4]) Doppelbelastungsversuch geeignet macht, was auch Jusatz[3]) und Lay[5]) bestätigen konnten.

Deshalb wurden sämtliche Kaninchen 8—10 Tage lang vor Versuchsbeginn und während der Dauer des Versuches ausschließlich mit gekochten Kartoffeln gefüttert, nachdem sie 3 Tage lang ein Übergangsfutter — einmal täglich Kleie und einmal täglich Kartoffeln — erhalten hatten. Als Unterlage diente den Tieren Torf und etwas Stroh, so daß die Fütterung tatsächlich einseitig mit gekochten Kartoffeln durchgeführt wurde.

Zur Bestimmung der Blutzuckerwerte benutzte ich das von Urbach[7]) unter Verwendung des Zeiß'schen Stufenphotometers angegebene photometrische Verfahren, das einfacher und weniger zeitraubend ist als die Methode

nach Hagedorn und Jensen. Lay[5]) hatte bereits eine gute Übereinstimmung der nach beiden Verfahren ermittelten Werte festgestellt. Auch ich machte im Laufe der Versuche Kontrollbestimmungen nach beiden Methoden sowie auch an Standardlösungen und fand eine weitestgehende Übereinstimmung der gefundenen Werte.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei Jusatz[3]) und Lay[5]). Der Blutzuckernüchternwert wurde 14—15 Stunden nach der letzten Fütterung ermittelt. Gleich nach der Nüchternblut-Entnahme habe ich die Glukosebelastung vorgenommen. Hierzu wurden pro Kilogramm Körpergewicht 4,0 Gramm Glukose in 30 ccm Leitungswasser aufgelöst und mittels einer 50 ccm Rekordspritze durch eine Schlundsonde den Kaninchen in den Magen eingeführt. Während der nächsten zwei Stunden ermittelte ich halbstündlich die Blutzuckerwerte. Nach der letzten Blutentnahme in der ersten Phase fand sogleich die zweite Belastung statt. In der zweiten Phase wurden die Blutzuckerwerte 30 bezw. 60 und 120 Minuten nach der Belastung festgestellt. Um eine Kontrolle zu haben, führte ich die Blutentnahmen jedesmal doppelt aus.

Nach den ersten Bestimmungen der Nüchternwerte und einer Doppelbelastungskurve erhielt ein Teil der ausschließlich mit Kartoffeln gefütterten Tiere sieben Tage lang nüchtern täglich 50 ccm „Lullusbrunnen“ ohne Kohlensäure (am ersten Tage 30 ccm, am zweiten Tage 40 ccm und vom dritten Tage ab immer 50 ccm) mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt. Eine gleiche Anzahl Kontrolltiere bekam die gleiche Menge „Lullusbrunnen“ mit Kohlensäure einverleibt. Ich achtete streng darauf, daß das Wasser immer auf Zimmertemperatur angewärmt war. Nach Ablauf von sieben Tagen wurden bei beiden Versuchsreihen die Blutzucker-Nüchternwerte und die Blutzuckerkurven im Staub'schen Doppelbelastungsversuch erneut bestimmt. Es zeigte sich, daß die Blutzuckernüchternwerte und auch die Blutzuckerkurven der Tiere, denen Lullusbrunnen ohne Kohlensäure verabreicht worden war, ganz erheblich tiefer lagen als vor der Zufütterung (Abb. 1, 2 und Tabelle 5). Dagegen zeigten die Werte der Tiere, die Lullusbrunnen mit Kohlensäure bekommen hatten, gar keine oder kaum eine Veränderung gegenüber den Bestimmungen vor der Mineralwasser-Zufuhr (Abb. 3, 4 und Tabelle 6). Während also der natürliche, kohlensäurefreie Lullusbrunnen eine erhebliche Senkung der ali-

mentären Hyperglykämie bewirkte, wie es Jusatz für das „Fachinger" Mineralwasser, Lay für „Radeiner" und Geiger und Kropf für den Karlsbader Mühlbrunn nachwiesen, hatte die Einverleibung des mit Kohlensäure versetzten Lullusbrunnens gar keinen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel.

Im nächsten Versuch verabreichte ich der einen Hälfte der Tiere Lullusbrunnen ohne CO_2 und zur Kontrolle der anderen Hälfte der Tiere Leitungswasser. Wiederum waren Blutzucker-Nüchternwerte und Belastungskurven der „Lullustiere" deutlich gesenkt, während die Leitungswassertiere in ihren Werten keine Änderung oder sogar eine geringe Verschlechterung erfahren hatten (Abb. 5, 6 und Tabelle 4).

Im dritten Versuch stellte ich den Leitungswassertieren solche Tiere gegenüber, denen 8 Tage lang kohlensäurehaltiger Lullusbrunnen einverleibt worden war. Es ergaben sich bei beiden Versuchsreihen keine Unterschiede im Verlauf der Blutzuckerkurven vor und nach der Mineralwasser-Zufuhr. Auch hierbei vermochte weder kohlensäurehaltiger Lullusbrunnen noch die Verabreichung von Leitungswasser den Blutzuckerspiegel zu beeinflussen. Die oben angeführten früheren Untersuchungen hatten bereits ergeben, daß die Flüssigkeitszufuhr an sich den Blutzuckergehalt nicht beeinflußt.

Im vierten Versuch führte ich eine direkte Doppelbelastung nach Jusatz[3]) durch; d. h. die Glukose wurde statt in Leitungswasser in 30 ccm Lullusbrunnen aufgelöst. Bei der einen Hälfte der Tiere verwendete ich das natürliche, kohlensäurefreie Mineralwasser, bei der anderen Hälfte mit künstlicher Kohlensäure versetzten Lullusbrunnen. In beiden Versuchsreihen war keine Beeinflussung im Verlauf der Blutzuckerkurve festzustellen. Nach beiden Glukosebelastungen ergab sich ein hoher Anstieg des Blutzuckers, und die Werte 4 Stunden nach der ersten Belastung lagen nur in zwei Fällen unter dem Nüchternwert (Abb. 7—10, Tabelle 2 und 3). In den anderen Fällen hielten sie sich auf der Höhe des Nüchternniveaus. Während Jusatz[3]) und Lay[5]) für „Fachinger" bezw. „Radeiner" Mineralwasser auch im direkten Belastungsversuch eine Beeinflussung der hyperglykämischen Blutzuckerkurve feststellten — nach der zweiten Belastung erfolgte gar kein oder nur ein geringer Anstieg des Blut-

zuckers, und der Vier-Stundenwert lag oft unter dem Nüchternwert — erzielte ich, bei genauer Einhaltung der Versuchsanordnung, mit dem Lullusbrunnen mit und ohne CO_2 keine Senkung in der zweiten Phase.

Eigentümlich war der Befund, daß der mit künstlicher Kohlensäure versetzte Lullusbrunnen keinen Einfluß auf die alimentäre Hyperglykämie ausübte, während Jusatz[3]) und Lay[5]), die Mineralwässer mit natürlicher Kohlensäure untersuchten, gute Erfolge feststellen konnten. Mein Befund wird aber durch Erdmann[8]) bestätigt. Dieser stellte gleichzeitig mit meinen Untersuchungen ähnliche Versuche an. Er verwendete das „Fachinger" Mineralwasser, das einen großen Gehalt an natürlicher Kohlensäure hat. Durch Erhitzen trieb er die Kohlensäure aus und fand, daß das kohlensäurefreie „Fachinger" Mineralwasser den Blutzuckerspiegel stärker senkt als das natürliche Kohlensäure enthaltende „Fachinger" Wasser. Ferner versetzte er Leitungswasser unter Druck mit Kohlensäure und stellte im direkten Belastungsversuch fest, daß die mit Kohlensäure-Leitungswasser behandelten Tiere höhere Blutzuckerwerte aufwiesen als die einfachen Leitungswassertiere. Erdmann[8]) führt die im direkten Versuch festgestellte stärkere Hyperglykämie auf eine Resorptionsbeschleunigung durch die Kohlensäure zurück. Die natürliche Kohlensäure eines Mineralwassers wie z. B. des „Fachinger" Wassers dürfte jedoch bei längerem Gebrauch vielleicht infolge einer durch sie verursachten rascheren Resorption der in dem betreffenden Wasser enthaltenen wirksamen Bestandteile die blutzuckersenkende Wirkung mitbedingen. Dagegen kommt nach meinen Untersuchungen über den Hersfelder Lullusbrunnen der künstlichen Kohlensäure eine solche Wirkung nicht zu; im Gegenteil scheint ein Zusatz von künstlicher CO_2 die gute blutzuckersenkende Wirkung der alkalischen Mineralwässer zu hemmen.

Tabelle 1.

Analyse des Hersfelder Lullusbrunnens in 1000 Teilen.
Ausgeführt von E. Hintz und L. Grünhut.

Kationen		Anionen	
K	0,01681	NO_3	0,003764
Na	0,9604	Cl	0,3532
Li	0,000246	Br	0,000136
Ca	0,3089	J	0,000003
Sr	0,006501	SO_4	1,934
Mg	0,03763	HPO_4	0,000018
Zn	0,004304	$HAsO_4$	0,000040
Fe	0,05551	HCO_3	0,7698
Mn	0,000297	HBO_2	0,002952
Al		H_2SiO_3	0,01465
Summe aller Bestandteile			4,469
Freies Kohlendioxyd (CO_2)			0,0101
Zusammen			4,4791

Tabelle 2.

Belastungsverlauf.

Blutzuckerspiegel in mg%.

Direkter Versuch, Glukose in Lullusbrunnen + CO_2 aufgelöst.

Tier	Nüchtern-Wert	Höchstwert nach 1. Belastung	Höchstwert nach 2. Belastung	4 Stunden Wert
70	114	191	165	121
71	114	178	173	102
72	112	167	156	
73	134	215	194	165
74	110	164	146	119

Tabelle 3.

Direkter Versuch, Glukose in Lullusbrunnen ohne CO_2 aufgelöst.

Tier	Nüchtern-Wert	Höchstwert nach 1. Belastung	Höchstwert nach 2. Belastung	4 Stunden Wert
75	98	140	155	94
76	160	200	190	134
77	111	154	149	113
78	80	165	150	134
79	137	200	210	140
80	119	154	149	112
81	109	163	156	132

Belastungsverlauf vor und nach einer Trinkkur.

Tabelle 4.

Tier	Leitungswasser			
	Vor		Nach	
	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Belastg. 4 Stunden Wert	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Belastg. 4 Stunden Wert
55	136	134	124	148
56	125	136	144	156

Tabelle 5.

Tier	Lullusbrunnen ohne CO_2			
	Vor		Nach	
	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Bslastg. 4 Stunden Wert	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Belastg. 4 Stunden Wert
50	109	144	96	102
31	122	147	110	125
52	125	156	85	110
53	136	146	101	104

Tabelle 6.

Tier	Lullusbrunnen mit CO_2			
	Vor		Nach	
	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Belastg. 4 Stunden Wert	Nüchtern-Wert	n. 2 mal. Belastg. 4 Stunden Wert
60	129	122	122	116
61	128	146	123	154
63	110	127	114	130
64	119	130	119	134
65	111	125	116	130

Abbildung 1.

Tier 53.

Lullus ohne CO_2 7 Tage lang je 50 ccm zugeführt.

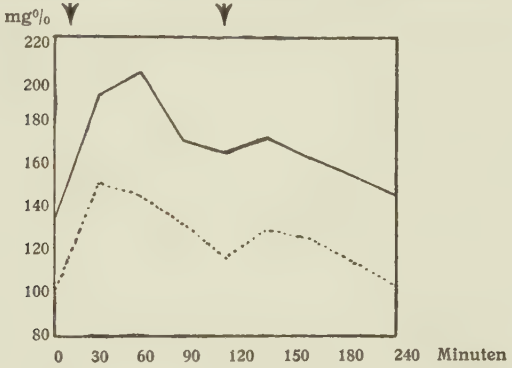
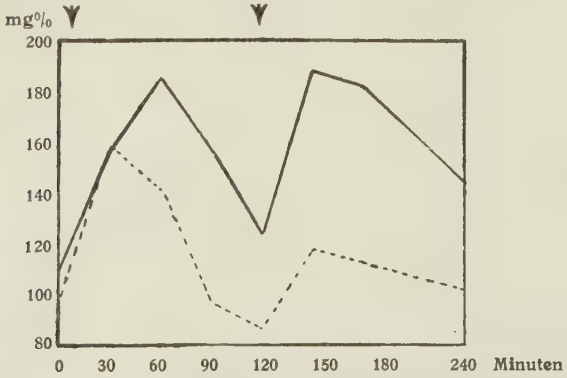


Abbildung 2.

Tier 50.

Lullus ohne CO_2 7 Tage lang je 50 ccm zugeführt.



Zeichenerklärung: ——— vor Zufuhr von } Lullusbrunnen ohne bzw. mit CO_2 bzw.
····· nach Zufuhr von } Leitungswasser

▼ = Zuckerbelastung.

Abbildung 3.

Tier 64.

Lullus mit CO_2 8 Tage lang je 50 ccm einverleibt.

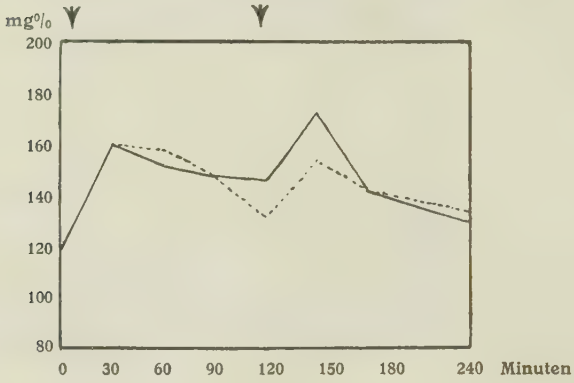


Abbildung 4.

Tier 61.

Lullus mit CO_2 8 Tage lang je 50 ccm einverleibt.

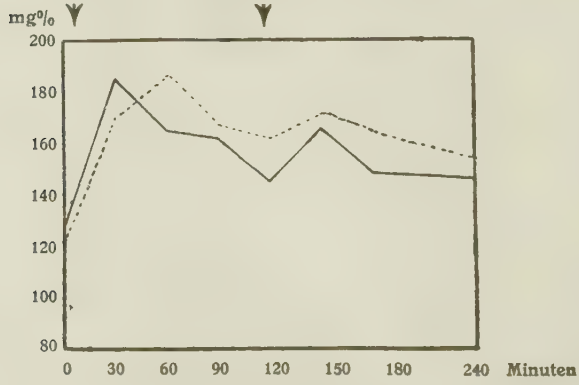


Abbildung 5.

Tier 55.

Leitungswasser 7 Tage lang je 50 ccm einverleibt.

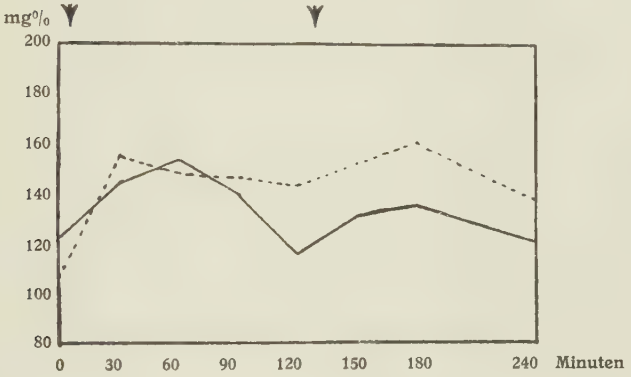


Abbildung 6.

Tier 56.

Leitungswasser 7 Tage lang je 50 ccm einverleibt.

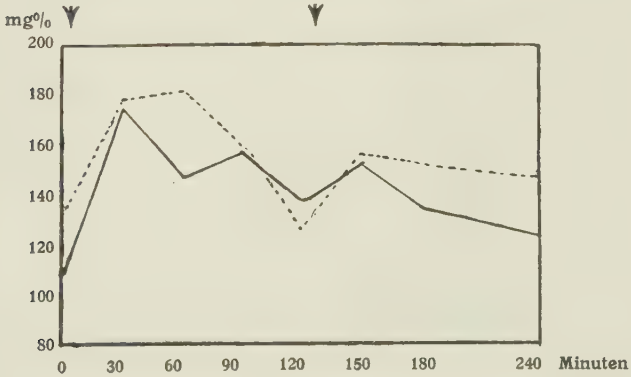


Abbildung 7.

Tier 74.

Direkter Versuch, Glukose in Lullus mit CO_2 gelöst.

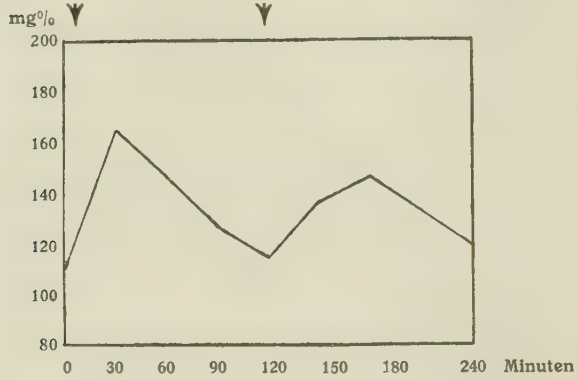


Abbildung 8.

Tier 71.

Direkter Versuch, Glukose in Lullus mit CO_2 gelöst.

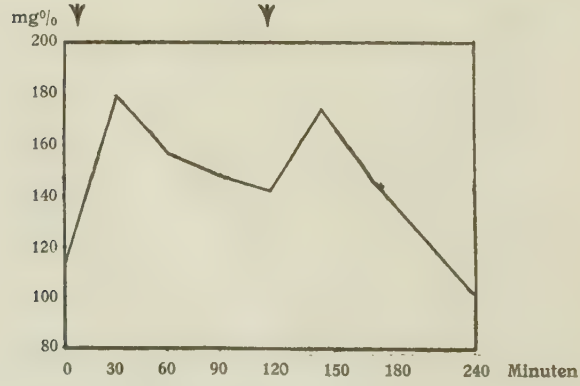


Abbildung 9.

Tier 80.

Direkter Versuch, Glukose in Lullus ohne CO_2 gelöst.

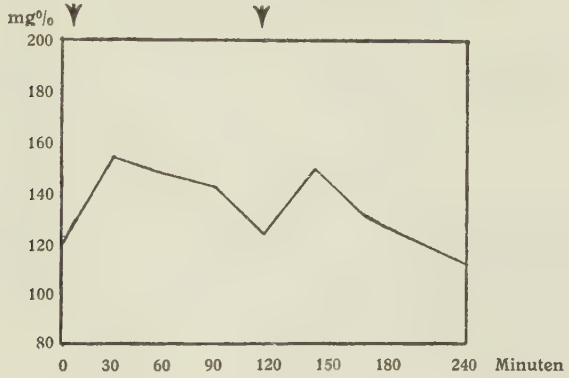
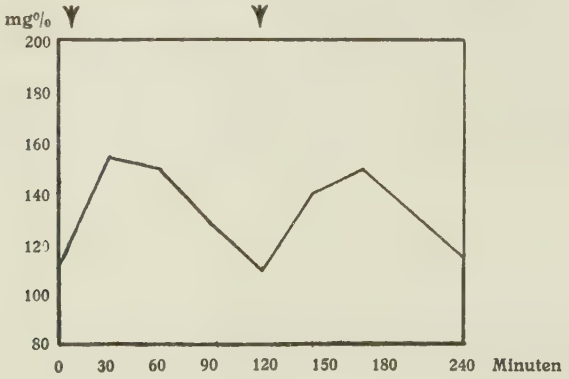


Abbildung 10.

Tier 77.

Direkter Versuch, Glukose in Lullus ohne CO_2 gelöst.



Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Tierversuch an Kaninchen die blutzuckerregulatorische Wirkung des Hersfelder Lullusbrunnens geprüft. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Im direkten Versuch nach Jusatz (4,0 Gramm Glukose pro Kilogramm Körpergewicht in Lullusbrunnen gelöst) läßt weder der mit künstlicher Kohlensäure versetzte noch der kohlensäurefreie Lullusbrunnen einen Einfluß auf den Verlauf der alimentären hyperglykämischen Blutzuckerkurve erkennen.

2. Dagegen hat eine Trinkkur mit enteisentem, kohlensäurefreiem Lullusbrunnen (7 Tage lang täglich 50 ccm) wie er zu therapeutischen Zwecken im Kurort und zu Haustrinkkuren Verwendung findet, eine deutliche Herabsetzung des Blutzuckernüchternwertes bei ausschließlich mit Kartoffeln ernährten Kaninchen zur Folge.

3. Gleichfalls ist nach Abschluß der Dauerzufuhr mit kohlensäurefreiem Lullusbrunnen bei Kaninchen die hyperglykämische Phase im Staub'schen Doppelbelastungsversuch stark herabgesetzt und abgekürzt.

4. Eine derartige günstige Wirkung auf die Blutzuckerregulation konnte dagegen mit dem mit künstlicher Kohlensäure versetzten Lullusbrunnen nicht erzielt werden.

Schriftennachweis.

1. Geiger u. Kropf . . . . Arch. exper. Path. Bd. 147, S. 272
Bd. 147, S. 281

2. Arnoldi u. Roubitschek D. m. W. 1922, S. 250
M. m. W. 1923, S. 702

3. Jusatz . . . . . D. m. W. 1933, S. 1124

4. Staub . . . . . Z. f. klin. Medizin Bd. 91, S. 44 (1921)
Bd. 93, S. 123 (1922)

5. Lay . . . . . Die Beeinflussung der natürlichen Abwehrkräfte und des Blutchemismus durch Mineralwassergaben. Inaugural-Dissertation, Marburg 1935, Heft 2 der Arbeiten aus der Staatl. Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft beim Hygien. Institut Marburg

6. Ronge . . . . . Umstimmungsbehdlg. m. d. natürlichen Heilmitteln d. Kurorte, Hersfeld, 1933.
Med. Welt 1934, Nr. 11

7. Urbach . . . . . Biochem. Zeitschr. Bd. 265, S. 390 (1933).

8. Erdmann . . . . . Über den Wirkungsmechanismus von Kohlensäure- und Mineralsalzwässer auf den Blutzuckergehalt bei Menschen und Kaninchen. Inaugural-Dissertation, Marburg 1935

9. Veil . . . . . Zit. nach 2.

Lebenslauf.

Am 2. September 1903 wurde ich, Helmuth Buhlan, zu Wiesdorf-Rhein als viertes Kind des Architekten Karl Buhlan und seiner Ehefrau Emilie geb. Bieck geboren. Ich besuchte die Volksschule meines Geburtsortes und trat Ostern 1913 in die Sexta des Realgymnasiums zu Opladen ein. Hier bestand ich Ostern 1922 die Reifeprüfung. Darauf studierte ich Volkswirtschaft an der Universität zu Köln-Rh. Zugleich erhielt ich meine praktische kaufmännische Ausbildung bei dem Mühlenwerk Heinr. Auer, G. m. b. H., Köln-Deutz Die schlechten Aussichten im deutschen Vaterland bestimmten mich, im März 1927 nach den Vereinigten Staaten von Nordamerika auszuwandern. Von dort kehrte ich im Januar 1931 nach Deutschland zurück, um mich an der Universität Marburg dem Studium der Zahnheilkunde zu widmen. Im Sommer-Semester 1931 bezog ich die Universität zu Marburg und bestand hier im Herbst 1932 die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1934 das zahnärztliche Staatsexamen.

Meine vorklinischen Lehrer waren:

Baars, Dittler, Göppert, Grüneisen, Kunzendorf, Meerwein, Nauck, Seidel.

Meine klinischen Lehrer waren:

Baur, Baumann, Eimer, Fliege, Kunzendorf, Pfannenstiel, v. Reckow, Rix, Schubert, Seidel, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

Mein Studium verdanke ich der Opferbereitschaft meiner lieben Eltern.

Herrn Prof. Dr. Pfannenstiel sage ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, sowie für die freundliche Uebernahme des Referates. Seinem Assistenten Herrn Dr. Jusatz danke ich für die Einführung in die Arbeitsmethoden.